

Getting a grip on myotonic dystrophy type 1

Citation for published version (APA):

Hermans, M. C. E. (2013). *Getting a grip on myotonic dystrophy type 1*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20130621mh>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130621mh](https://doi.org/10.26481/dis.20130621mh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 12

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft een aantal studies over myotone dystrofie type 1 (DM1). In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen en conclusies van elk van de hoofdstukken.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie waarin de complexe multisysteem pathologie van DM1 wordt geïllustreerd. DM1, ook wel de ziekte van Steinert genoemd, is de meest voorkomende erfelijke spierziekte bij volwassenen. Kenmerkende verschijnselen zijn een vertraagde ontspanning van skeletspieren (myotonie) en langzaam toenemende spierzwakte (dystrofie). Naast de myotonie en spierzwakte worden ook verschillende inwendige organen aangetast zoals het zenuwstelsel, het hart, de longen, de ogen en het maagdarmsstelsel. DM1 wordt veroorzaakt door een verlenging van het aantal CTG trinucleotiden in het DMPK-gen. Het moleculaire mechanisme van DM1 is zeer complex doordat de mutatie genexpressies op verschillende manieren ontregeld. Een gestoorde regulatie van alternatieve splicing speelt een centrale rol bij het ontstaan van symptomen, maar belangrijke symptomen, zoals spierzwakte en hartritmestoornissen, kunnen tot nu toe niet worden gerelateerd aan een specifiek splicing defect. Het klinisch spectrum van DM1 is zeer heterogeen waarbij de beginleeftijd en ernst van symptomen sterk variëren. Men onderscheidt vier fenotypen: congenitale type, kindertype, klassieke of volwassen type en het lichte (Engels: 'mild') type. Ondanks het feit dat er geen curatieve behandeling voorhanden is en patiënten niet altijd overtuigd zijn van de noodzaak om regelmatig op controle te komen, is een gestructureerde multidisciplinaire aanpak van belang om klachten te verminderen, het dagelijks functioneren te verbeteren en de overleving te doen toenemen.

Hartziekte

Aangezien de prognose van DM1 patiënten direct gerelateerd kan zijn aan de toestand van hun hart, zijn regelmatige controle en tijdige behandeling van cardiale complicaties belangrijk. Een actieve opsporing is noodzakelijk omdat cardiale betrokkenheid bij DM1 niet altijd gepaard gaat met symptomen en er geen duidelijk verband met de ernst van de neuromusculaire symptomen is. Ondanks de hoge incidentie van cardiale afwijkingen, is er geen consensus over de diagnostische en therapeutische aanpak van cardiale betrokkenheid en wordt het risico op plotse dood onvoldoende onderkend. De belangrijkste doelstellingen van het eerste deel van dit proefschrift waren het bepalen van het voorkomen en de voorspellers van plotse dood, het vaststellen van de aard van hartspierziekte (cardiomyopathie) bij DM1 patiënten en het beschrijven van veranderingen in genexpressie die kunnen leiden tot cardiale complicaties,

om zodoende een beter inzicht in de etiologie van deze ziekte te krijgen en de diagnostiek en behandeling van cardiale betrokkenheid te verbeteren.

Hoofdstuk 2 geeft een uitgebreid overzicht van de omvangrijke literatuur over erfelijke spierdystrofieën die geassocieerd zijn met hartziekte. De incidentie en aard van cardiale problemen verschilt tussen verschillende typen spierdystrofieën. Sommige gaan gepaard met een dilaterende cardiomyopathie leidend tot systolische disfunctie en hartfalen, terwijl andere typen vooral gepaard gaan met geleidingsstoornissen, leidend tot ritmestoornissen en plotse dood. De moleculaire pathologie, klinische aspecten, cardiale onderzoeksbevindingen en het mechanisme en risico op hartdood van de verschillende typen spierdystrofieën wordt samengevat, om meer inzicht te krijgen in de huidige diagnostiek en behandeling van cardiale betrokkenheid. Desondanks zijn aanbevelingen voor de aanpak van hartziekte bij spierdystrofieën grotendeels gebaseerd op consensus omdat bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek voor de effectiviteit van behandeling vrij beperkt is. Prospectieve en goed gecoördineerde multicenter studies zijn noodzakelijk om huidige behandelstrategieën te evalueren en richtlijnen en protocollen voor controle, hartfalen therapie en device implantatie aan te passen.

Tot voor kort werd aangenomen dat plotse dood bij DM1, gedefinieerd als een totaal onverwacht natuurlijk overlijden die zich voordoet binnen 24 uur na het begin van de symptomen, het gevolg is van geleidingsblokkades. Huidige richtlijnen stellen dan ook dat een pacemakerimplantatie overwogen dient te worden bij patiënten met een neuromusculaire ziekte zoals myotone dystrofie bij iedere graad van AV-blok in verband met de onvoorspelbare progressie geleidingsstoornissen (bewijsniveau B) of met een bifasciculair blok of ieder fasciculair blok met of zonder symptomen (bewijsniveau C).

Hoofdstuk 3 laat zien dat in een retrospectieve studie van 412 DM1 patiënten plotse dood optreedt in een derde van alle geclassificeerde sterfgevallen. Bovendien werd plotse dood zeker niet altijd voorkomen door pacemakers. Deze hoge aantallen plotse doden vragen om een nieuwe behandelstrategie. ICD's worden in toenemende mate gebruikt bij patiënten met spierdystrofieën die geassocieerd zijn met plotse dood. De doeltreffendheid van een ICD bij DM1 wordt gesuggereerd uit niet-gerandomiseerde observaties waarin patiënten met ventriculaire aritmieën terechte ICD therapie hebben gekregen. De uitdaging blijft om patiënten te identificeren met een relatief goede neuromusculaire prognose die baat hebben bij een ICD. Uit onze case-controle analyse van beschikbare electrocardiogrammen (ECGs) bleek dat de QRS-duur aanzienlijk verlengd was bij patiënten met gedocumenteerde plotse dood in vergelijking

met controles en sterfgevallen als gevolg van andere oorzaken. DM1 patiënten met dit risicoprofiel zouden moeten worden betrokken in lange termijn follow-up studies om het overlevingsvoordeel van ICD-therapie versus pacemaker therapie, of als alternatief, een implanteerbare loop recorder te beoordelen.

Hoofdstuk 4 beschrijft de structurele en functionele afwijkingen van het myocard vastgesteld met cardiale MRI bij patiënten met DM1. Hoewel overlijden door progressief hartfalen zeldzaam is bij DM1 in vergelijking met andere spierdystrofieën, kan myocardiële betrokkenheid ook prognostische waarde hebben bij het voorspellen van de totale mortaliteit en plotse dood in DM1. Cardiale MRI heeft een grotere gevoeligheid en reproduceerbaarheid dan conventionele diagnostische onderzoeken (ECG en echocardiografie) voor het aantonen van vroege myocardiële afwijkingen of subtiele veranderingen, maar MRI bevindingen bij DM1 zijn nog niet goed gekarakteriseerd. We vonden dat de aanwezigheid van milde LV systolische disfunctie, ventriculaire dilatatie, myocardiële hypertrofie of fibrose op cardiale MRI sterk geassocieerd was met elektrocardiografische geleidingsstoornissen. Echter, een normaal ECG sluit myocardiële betrokkenheid niet uit. Deze bevindingen steunen de opvatting dat DM1 patiënten een complex cardiale fenotype hebben met zowel betrokkenheid van het myocard als het geleidingssysteem. De voorspellende waarde van myocardiële fibrose of andere cardiale MRI bevindingen voor het opsporen van DM1 patiënten met risico op cardiale ziekteprogressie of plotse dood dient nog te worden onderzocht in een langdurige prospectieve studie.

Hoofdstuk 5 bestudeert de veranderingen in genexpressie in hartbiopten van patiënten met DM1-gerelateerde cardiomyopathie. Microarray analyse toonde significante veranderingen in de expressie niveaus van 989 mRNAs en 16 miRNAs in harten van DM1 patiënten in vergelijking met controle personen. We hebben in hartweefsel een aantal veranderingen in genexpressie gevonden, die in overeenstemming zijn met huidige pathofysiologische concepten, zoals het verlies van DMPK en SIX5 expressie. Bioinformatische analyse van mRNA expressie data identificeerde verscheidene pathologische veranderingen, zoals verstoring van cardiale mitochondriale functie, RNA processing, calcium signalering en veranderingen in expressie van genen betrokken zijn in de organisatie van het cytoskelet. Deze veranderingen kunnen in het hart van DM1 patiënten leiden tot geleidingsstoornissen, aritmie en myocardiële afwijkingen.

Uitkomstmaten

Na verloop van tijd leidt DM₁ tot ziekteverschijnselen van spieren en van tal van andere organen met aanzienlijke beperkingen in het dagelijks leven. De bestaande behandelingen zijn voornamelijk gericht op symptoombestrijding. Daarnaast heeft een beter begrip van de complexe pathogenese geleid tot de ontwikkeling van potentiële moleculaire targets voor therapeutische interventies in preklinische studies. Gezien deze recente ontwikkelingen in therapeutische mogelijkheden is het noodzakelijk dat er goede uitkomstmaten beschikbaar zijn om het effect van interventies op de functionele toestand van de patiënt in klinische trials te kunnen evalueren. De belangrijkste doelstellingen van het tweede deel van dit proefschrift waren het illustreren van het belang van nieuwe klinimetrische methoden en het ontwikkelen van nieuwe klinische meetinstrumenten voor toekomstige DM₁ studies.

Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van uitkomstmaten die in de afgelopen 60 jaar zijn toegepast in klinische studies met DM₁ patiënten. Een zeer groot aantal verschillende meetinstrumenten is toegepast waardoor een vergelijking van studieresultaten niet goed mogelijk is. Bovendien zijn de klinimetrische eigenschappen van de meeste meetinstrumenten, zoals validiteit, betrouwbaarheid en responsiviteit, onvolledig of slecht geëvalueerd. Een andere beperking is het feit dat vragenlijsten op de klassieke test theorie gebaseerd zijn en enkel gegevens met een ordinaal meetniveau opleveren. Ordinale uitkomsten worden vaak onjuist gebruikt als interval meetniveau in parametrische analyses. Het gebruik van moderne klinimetrische technieken wordt daarom aanbevolen bij het evalueren en ontwikkelen van uitkomstmaten. Daarnaast wordt gepleit voor een gestandaardiseerde set van uitkomstmaten in toekomstige onderzoeken om vergelijking testresultaten en de communicatie in de klinische praktijk te vergemakkelijken.

Hoofdstuk 7 is een introductie over het zogenaamde Rasch model en bespreekt in begrijpelijke taal de verschillende stappen van het beoordelen en ontwikkelen van een meetinstrument volgens de Rasch methode. Deze moderne klinimetrische techniek stelt aanvullende kwaliteitsvoorwaarden aan uitkomstmaten en kan, als de data voldoen aan de verwachtingen van het statistisch model, de moeilijkheidsgraad van items en het functionele niveau van patiënten hiërarchisch ordenen op een interval schaal, zodat metingen onderling vergelijkbaar zijn.

Hoofdstuk 8 beschrijft de ontwikkeling en toetsing van een “activiteiten en participatie” schaal voor DM1 patiënten (DM1-Activ), gebaseerd op het Rasch model. Deze studie illustreert het belang van nieuwe klinimetrische methoden bij de ontwikkeling van meetinstrumenten voor trials met neurologische patiënten. Met de DM1-Activ vragenlijst kunnen functionele beperkingen in dagelijkse leven van DM1 patiënten worden beoordeeld. De DM1-Activ is een doelmatig, valide en betrouwbaar meetinstrument, dat voldoet aan moderne klinimetrische vereisten. Om klinische toepassing van de uitkomstmaat mogelijk te maken, moet de DM1-Activ schaal echter in een groter cohort van patiënten onderzocht te worden.

Hoofdstuk 9 beschrijft de reconstructie van de DM1-Activ schaal voor klinisch gebruik (DM1-Activ^c) met een uitgebreidere vragenlijst en een grotere patiëntenpopulatie. De nieuwe uitkomstmaat voldoet eveneens aan de eisen van het Rasch model en heeft een sterker discriminerend vermogen en hogere betrouwbaarheid dan de DM1-Activ. Met het nomogram kan de ruwe score worden omgezet naar een interval niveau score die kan worden gebruikt in toekomstige klinische observatie en interventie studies.

Hoofdstuk 10 beschrijft de ontwikkeling en toetsing van een gecombineerde “vermoeidheid en slaperigheid” schaal voor DM1 patiënten (FDSS), gebaseerd op het Rasch model. De FDSS omzeilt het probleem om vermoeidheid van slaperigheid te onderscheiden door een uitkomstmaat met een gemeenschappelijk onderliggend construct te veronderstellen. Bestaande vragenlijsten meten de ernst van slaperigheid en vermoeidheid als aparte entiteiten. Echter, overmatige slaperigheid overdag en vermoeidheid hebben veel overlappende kenmerken en patiënten kunnen niet altijd duidelijk maken of hun klachten berusten op slaperigheid, vermoeidheid of beide. Rasch analyse toonde aan dat vragen over slaperigheid en vermoeidheid inderdaad samen één construct meten. Dit pleit sterk voor een gecombineerde klinische uitkomstmaat voor deze symptomen. In vergelijking tot de veel gebruikte ordinale vragenlijsten om vermoeidheid en slaperigheid te meten, heeft de FDSS voor DM1 patiënten een groter bereik van makkelijke tot moeilijke vragen. Daardoor sluit de FDSS beter aan bij patiënten met verschillende niveaus van slaperigheid en/of vermoeidheid. Gebruik van deze uitkomstmaat wordt aanbevolen in toekomstige klinische trials bij DM1 patiënten.

Hoofdstuk 11 geeft een samenvatting van de verschillende studieresultaten die in dit proefschrift zijn beschreven. De resultaten worden ter discussie gesteld en er worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek.

